

18-SITE-SUBSTITUTED TAXOL DERIVATIVE

Patent Number: JP9208572
Publication date: 1997-08-12
Inventor(s): TERASAWA HIROFUMI;; SOGA TSUNEHICO;; UOTO KOUICHI
Applicant(s): DAI ICHI SEIYAKU CO LTD
Requested Patent: ☐ JP9208572
Application Number: JP19960012374 19960129
Priority Number(s):
IPC Classification: C07D305/14; A61K31/335; A61K31/535; C07D493/04
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new taxol derivative having excellent antineoplastic action, higher in efficacy against digestive organ cancers such as colon cancer among others, thus useful as an antineoplastic agent.

SOLUTION: This new taxol derivative (salt) is expressed by formula I [R<1> is a (halogen, etc.-substituted) phenyl; R<2> is a (cyclo)alkyl, an alkoxyl, etc.; R<3> is H, OH, a halogen, etc.; R<4> is an acyl or a (cyano, etc.-substituted) alkyl except methyl; Q is a group of formula II (R<5> is OH, an alkyl, etc.) or formula III (R<6> and R<7> are each H, an alkyl, etc.); Z<1> and Z<2> are each H, OH, a halogen, etc.; Z<3> is an alkyl, an aryl, etc.; Z<4> is a (halogen, etc.substituted) alkyl, an aryl or an alkoxyl], e.g. 13-O-[(2R,3S)-3-(t-butoxycarbonylamino)-2-hydroxy-3- phenylpropionyl]-18-cyano-10-deacetyl baccatin III. The compound of formula I is obtained by condensation reaction of a compound of formula V with a compound of formula IV derived from 10-deacetyl baccatin III.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-208572

(43) 公開日 平成9年(1997)8月12日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 305/14			C 0 7 D 305/14	
A 6 1 K 31/335	ADU		A 6 1 K 31/335	ADU
31/535			31/535	
C 0 7 D 493/04	1 0 1		C 0 7 D 493/04	1 0 1 A
// A 6 1 K 35/78			A 6 1 K 35/78	C
審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 23 頁)				

(21) 出願番号 特願平8-12374

(22) 出願日 平成8年(1996)1月29日

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 寺沢 弘文

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 曾我 恒彦

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

一製薬株式会社東京研究開発センター内

(72) 発明者 魚戸 浩一

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第

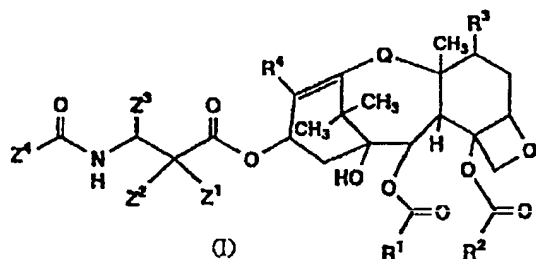
一製薬株式会社東京研究開発センター内

(54) 【発明の名称】 18位置換タキソール誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗腫瘍性を有するタキソール誘導体を提供する。

【解決手段】 下記式 (I)



〔式中、 R^1 は置換基を有してもよいフェニル基、 R^2 はアルキル基、アルコキシ基など、 R^3 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子など、 R^4 はアシル基又は置換基を有してもよいアルキル基、 Q は下記の基、

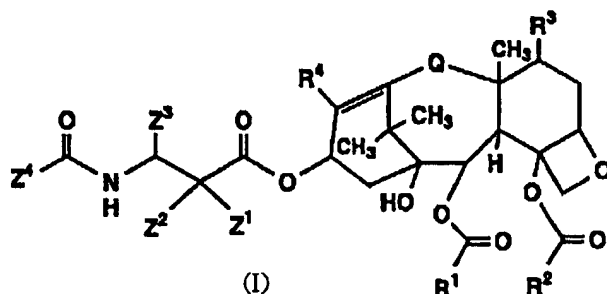


Z^1 、 Z^2 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子又はアルキル基、 Z^3 はアルキル基、アリール基など、 Z^4 はアルキル基、アリール基又はアルコキシ基を示す] で表される新規タキソール誘導体。

【特許請求の範囲】

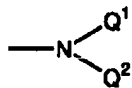
【請求項1】 一般式(I)

【化1】



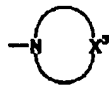
【式中、R¹ はフェニル基を意味し、該フェニル基はハロゲン原子、アルキル基およびアルコキシル基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。R² はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシル基またはシクロアルキル基を意味し、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシル基およびシクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基およびアシルオキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。R³ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシル基、基-O-(CH₂)_m-R³¹、アシルオキシ基または基-O-CO-(CH₂)_m-R³¹を意味し、該アルコキシル基およびアシルオキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基および3員環から8員環の大きさの含窒素複素環基（該含窒素複素環基は、その環の構成原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。）からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。（ここで、mは0から6の整数を意味し、R³¹はアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基または基

【化2】



(Q¹およびQ²は同一でも異なってもよく、水素原子またはアルキル基を意味する。また、Q¹およびQ²は結合して隣接する窒素原子と共に式

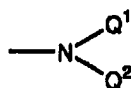
【化3】



(X³は酸素原子、硫黄原子、CH₂、CH-Y³、NH

またはN-Y³を意味し、Y³はアルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基（該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。）を形成してもよい。）を意味する。なお、これらアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基および基

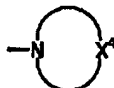
【化4】



のアルキル部分(Q¹および/またはQ²がアルキル基の場合)は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基および3員環から8員環の大きさの含窒素複素環基（該含窒素複素環基は、その環の構成原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。）からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。）

R⁴ は、アシル基、アルキル基（ただし、メチル基を除く）または置換基を有するアルキル基を意味し、該アルキル基の置換基としては、カルボキシル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アジド基、ハロゲン原子および式

【化5】



(X⁴は酸素原子、硫黄原子、CH₂、CH-Y⁴、NHまたはN-Y⁴を意味し、Y⁴はアルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基（該複素環基は、その環の構成

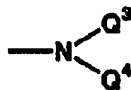
原子である炭素原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。) かなる群から選ばれる基であって、これらを複数個有してもよい。Qは

【化6】



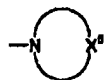
を意味し、(R⁵ は水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシル基、基-O-(C H₂)_n-R⁵¹、アシルオキシ基または基-O-CO-(C H₂)_n-R⁵¹を意味し、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシル基およびアシルオキシ基は、カルボキシル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基および3員環から8員環の大きさの含窒素複素環基(該含窒素複素環基は、その環の構成原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。) かなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。(ここで、nは0から6の整数を意味し、R⁵¹はアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基または基

【化7】



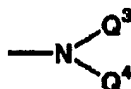
(Q³およびQ⁴は同一でも異なってもよく、水素原子またはアルキル基を意味する。また、Q³およびQ⁴は結合して隣接する窒素原子と共に式

【化8】



(X⁵は酸素原子、硫黄原子、CH₂、CH-Y⁵、NHまたはN-Y⁵を意味し、Y⁵はアルキル基を意味する。) で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。) を形成してもよい。) を意味する。なお、これらアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基および基

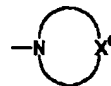
【化9】



のアルキル部分(Q³および/またはQ⁴がアルキル基の場合)は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基および3員環から8員環の大きさの含窒素複素環基(該含窒素複素環基は、その環の構成原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。) かなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。

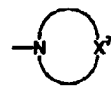
R⁶ は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基または複素環基を意味し、これらアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基および複素環基は、アルコキシル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基および式

【化10】



(X⁶は酸素原子、硫黄原子、CH₂、CH-Y⁶、NHまたはN-Y⁶を意味し、Y⁶はアルキル基を意味する。) で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。) かなる群から選ばれる基を置換基として有してもよい。R⁷ は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基または複素環基を意味し、これらアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基および複素環基は、アルコキシル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基および式

【化11】



(X⁷は酸素原子、硫黄原子、CH₂、CH-Y⁷、NHまたはN-Y⁷を意味し、Y⁷はアルキル基を意味する。) で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。) かなる群から選ばれる基を置換基として有してもよい。Z¹ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子またはアルキル基を意味する。Z² は水素原子、水酸基、ハロゲン原子またはアルキル基を意味する。Z³ はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基または複素環基を意味し、これらアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基および複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボ

キシル基、アルキル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基およびアシルオキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。Z⁴ はアルキル基、アリール基またはアルコキシル基を意味し、これらアルキル基、アリール基およびアルコキシル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシ

ルアミノ基およびアシルオキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。]で表される化合物およびその塩

【発明の詳細な説明】

【0001】

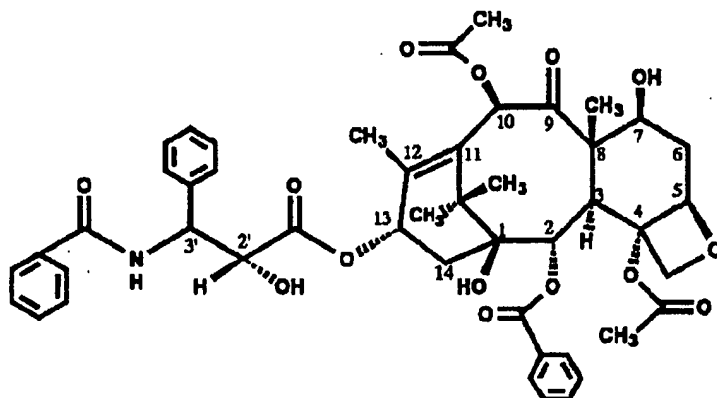
【発明の属する技術分野】本発明は抗腫瘍作用を有する新規タキソール誘導体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】タキソールは化12に示す化学構造式で表される天然物で、西洋イチイの幹などから微量得られる。

【0003】

【化12】

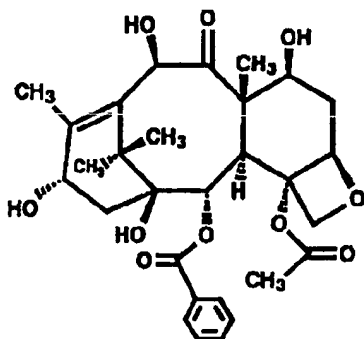


【0004】タキソールは抗腫瘍活性を有することが知られており、その作用機作は細胞分裂における微小管の解重合阻害作用に基づくものとされており、従来の抗腫瘍剤とは異なるタイプの抗腫瘍剤としてその臨床応用が期待されている。

【0005】これまでは、タキソールは天然から極く微量しか得られなかった。しかし、近年になって、イチイ類の葉等から比較的多量に得ることのできる化13で表されるタキソール前駆体である10-O-デアセチルバッカチン III

【0006】

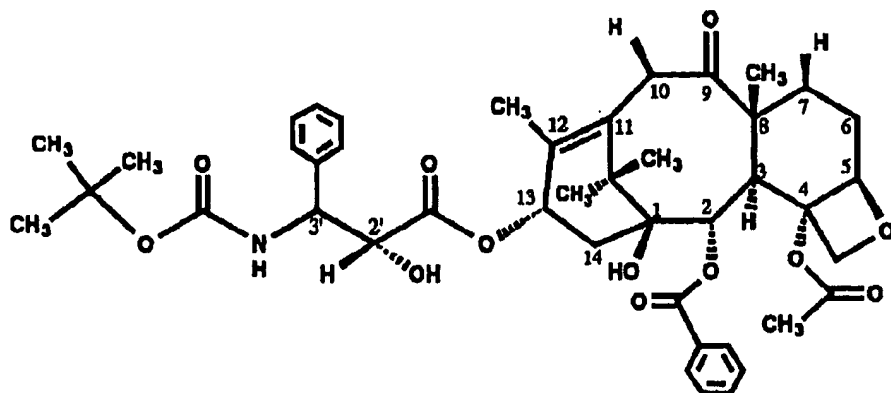
【化13】



【0007】を原料として用いて半合成したタキソール誘導体が報告され始めている（特開平03-505725号公報参照）。なかでも化14で表される構造を有する化合物（タキソテール）は、タキソールと同等以上の抗腫瘍活性を有する化合物として注目され、現在抗腫瘍剤としての開発が進められている。

【0008】

【化14】



【0009】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、タキソールや化14で表される誘導体は抗腫瘍剤として有望なものではあるが、臨床試験では消化器癌、特に大腸癌等に対する有効性は低いことが判明しており、より強い抗腫瘍効果を持つ誘導体を得るため種々の変換が行われている。

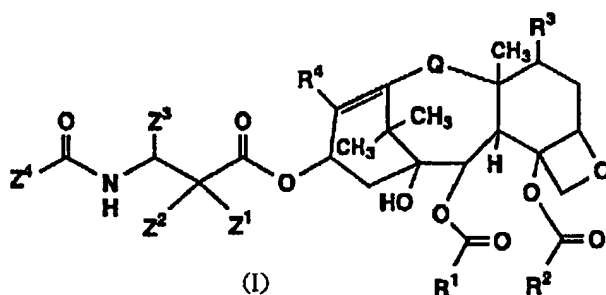
【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、従来、変換が行われていないタキソール誘導体の12位を変換した新しいタキソール誘導体を提供するものである。

【0011】本発明は、一般式(I)

【0012】

【化15】



【0013】【式中、R¹ はフェニル基を意味し、該フェニル基はハロゲン原子、アルキル基およびアルコキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。

【0014】R² はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基またはシクロアルキル基を意味し、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基およびシクロアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基およびアシルオキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。

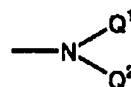
【0015】R³ は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、基-O-(CH₂)_m-R³¹、アシルオキシ基または基-O-CO-(CH₂)_m-R³¹を意味し、該アルコキシ基およびアシルオキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基お

よび3員環から8員環の大きさの含窒素複素環基（該含窒素複素環基は、その環の構成原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。）からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。

（ここで、mは0から6の整数を意味し、R³¹はアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基または基

【0016】

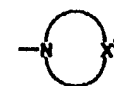
【化16】



【0017】(Q¹およびQ²は同一でも異なってもよく、水素原子またはアルキル基を意味する。また、Q¹およびQ²は結合して隣接する窒素原子と共に式

【0018】

【化17】

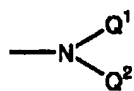


【0019】(X³は酸素原子、硫黄原子、CH₂、C、H-Y³、NHまたはN-Y³を意味し、Y³はアルキル

基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。)を形成してもよい。)を意味する。なお、これらアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基および基

【0020】

【化18】

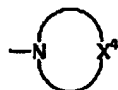


【0021】のアルキル部分(Q¹および/またはQ²がアルキル基の場合)は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基および3員環から8員環の大きさの含窒素複素環基(該含窒素複素環基は、その環の構成原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。)からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。)

R⁴は、アシル基、アルキル基(ただし、メチル基を除く)または置換基を有するアルキル基を意味し、該アルキル基の置換基としては、カルボキシル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アジド基、ハロゲン原子および式

【0022】

【化19】



【0023】(X⁴は酸素原子、硫黄原子、CH₂、CH-Y⁴、NHまたはN-Y⁴を意味し、Y⁴はアルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。)からなる群から選ばれる基であって、これらを置換基として複数個有してもよい。Qは

【0024】

【化20】

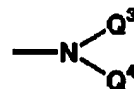


または

【0025】を意味し、(R⁵は水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシル基、基-O-(CH₂)_n-R⁵¹、アシルオキシ基または基-O-CO-(CH₂)_n-R⁵¹を意味し、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシル基およびアシルオキシ基は、カルボキシル基、アルコキシル基、アリールオキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基および3員環から8員環の大きさの含窒素複素環基(該含窒素複素環基は、その環の構成原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。)からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。(ここで、nは0から6の整数を意味し、R⁵¹はアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基または基

【0026】

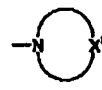
【化21】



【0027】(Q³およびQ⁴は同一でも異なってもよく、水素原子またはアルキル基を意味する。また、Q³およびQ⁴は結合して隣接する窒素原子と共に式

【0028】

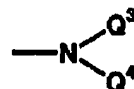
【化22】



【0029】(X⁵は酸素原子、硫黄原子、CH₂、CH-Y⁵、NHまたはN-Y⁵を意味し、Y⁵はアルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。)を形成してもよい。)を意味する。なお、これらアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基および基

【0030】

【化23】



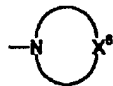
【0031】のアルキル部分(Q³および/またはQ⁴が

アルキル基の場合)は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基、アシルオキシ基および3員環から8員環の大きさの含窒素複素環基(該含窒素複素環基は、その環の構成原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。)からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。)

R^6 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基または複素環基を意味し、これらアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基および複素環基は、アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基および式

【0032】

【化24】

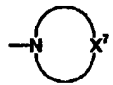


【0033】(X^6 は酸素原子、硫黄原子、 CH_2 、 $CH-Y^6$ 、 NH または $N-Y^6$ を意味し、 Y^6 はアルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。)からなる群から選ばれる基を置換基として有してもよい。

【0034】 R^7 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基または複素環基を意味し、これらアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基および複素環基は、アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基および式

【0035】

【化25】



【0036】(X^7 は酸素原子、硫黄原子、 CH_2 、 $CH-Y^7$ 、 NH または $N-Y^7$ を意味し、 Y^7 はアルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。)からなる群から選ばれる基を置換基として有してもよい。

【0037】 Z^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子またはアルキル基を意味する。

【0038】 Z^2 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子またはアルキル基を意味する。

【0039】 Z^3 はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基または複素環基を意味し、これらアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基および複素環基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基およびアシルオキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。

【0040】 Z^4 はアルキル基、アリール基またはアルコキシ基を意味し、これらアルキル基、アリール基およびアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アルキル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、フェニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アミノアルキル基、アルキルアミノアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシル基、アシルアミノ基およびアシルオキシ基からなる群から選ばれる基を置換基として1個または複数個有してもよい。]で表される化合物およびその塩に関する。

【0041】次に、本明細書で用いる用語について説明する。

【0042】ここで用いられる、“ $C_1 \sim C_6$ ”とは炭素数1から6のものという意味で、例えば、“ $C_2 \sim C_6$ アルケニル基”は炭素数が2から6のアルケニル基を意味する。

【0043】“アルキル基”、“アルケニル基”および“アルキニル基”は直鎖でも分枝鎖でもよく、炭素数1(アルケニル基およびアルキニル基の場合は炭素数2)から炭素数6までのものが好ましい。

【0044】“アルコキシ基”とは、基-O-にアルキル基が結合したものを意味するが、該アルキル基にフェニル基(置換基を有していてもよい。)が置換したものでよく、この様な例としてはベンジルオキシ、フェネチルオキシ、p-メトキシベンジルオキシ等が挙げられる。なお、アルキル部分は炭素数1から6のものが好ましい。

【0045】“アルコキシカルボニル基”とは、基-COO-の酸素原子にアルキル基が結合したものを意味するが、該アルキル基にフェニル基(置換基を有していてもよい。)が置換したものでよく、この様な例としては、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。なお、アルキル部分は炭素数1から6のものが好ましい。

【0046】“アリール基”とは、芳香族炭化水素の核から水素原子1個を除いた1価基のことを意味し、例えば、フェニル、トリル、ビフェニル、ナフチル等が挙げられる。

【0047】“アミノアルキル基”のアミノ基の結合位置はアルキル基のどの位置でもよい。また、アルキル基の炭素数は1から6が好ましい。

【0048】“アルキルアミノ基”とは、アミノ基にアルキル基が1個置換したもの、あるいはアミノ基にアルキル基が2個置換したもの（2個のアルキル基は同一でも異なっても良い。）を意味する。また、アルキル基の炭素数は1から6が好ましい。

【0049】“アシル基”とは、カルボニル基（ $-\text{CO}-$ ）に水素原子、アルキル基またはアリール基が結合したものを意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル等が挙げられる。なお結合するアルキル基としては、炭素数1から6のものが好ましく、結合するアリール基としてはフェニル基が好ましい。

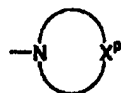
【0050】“複素環基”とは、環構造の構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる原子の1種以上を1個または複数個含む、単環性あるいは二環性の飽和もしくは不飽和の複素環化合物から導かれる置換基を意味し、これら複素環基はいずれの位置で結合してもよい。単環性の複素環基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、ジオキサン、ピラン、モルホリン等の単環性の複素環化合物から導かれる置換基が挙げられる。二環性の複素環基としては、ベンゾフラン、インドリジン、ベンゾチオフェン、インドール、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、クロマン等の二環性の複素環化合物から導かれる置換基が挙げられる。

【0051】“含窒素複素環基”とは、複素環基の構成原子として必ず窒素原子を1個含む、他に構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子からなる原子の1種以上を1個または複数個含むこともある飽和または不飽和の複素環化合物から導かれる置換基を意味する。例えば、ピロール、ピロリジン、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

【0052】“式

【0053】

【化26】



【0054】（ X^p は酸素原子、硫黄原子、 CH_2 、 C

$\text{H}-Y^p$ 、 NH または $\text{N}-Y^p$ を意味し、 Y^p はアルキル基を意味する。 p は3から7の整数を意味する。）で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基（該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。）とは、複素環基の構成原子として必ず窒素原子を1個含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環化合物から導かれる置換基を意味し、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジン、イソオキサゾリジン、イソチアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

【0055】次に、一般式（I）中の各置換基について説明する。

【0056】 R^1 のフェニル基の置換基としての“アルキル基”、“アルコキシル基”は炭素数1から3のものが好ましい。

【0057】 R^1 のフェニル基の置換基の数としては、1または2が好ましく、置換基の置換位置は、メタ位が好ましい。

【0058】 R^1 としては、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはメトキシ基が1個または2個メタ位に置換したフェニル基、または無置換のフェニル基が好ましい。

【0059】 R^2 としては、アルキル基、アルコキシル基およびシクロアルキル基が好ましい。

【0060】 R^2 の“アルキル基”としては、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基が好ましく、特にメチル基、エチル基、プロピル基が好ましい。

【0061】 R^2 の“アルコキシル基”としては、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシル基が好ましく、特にメトキシ基、エトキシ基が好ましい。

【0062】 R^2 の“シクロアルキル基”としては、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_6$ シクロアルキル基が好ましく、特にシクロプロピル基が好ましい。

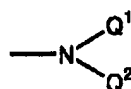
【0063】 R^2 としては、メチル基、エチル基、プロピル基、メトキシ基、エトキシ基またはシクロプロピル基が特に好ましい。

【0064】 R^3 としては水素原子、フッ素原子または水酸基が好ましい。

【0065】また、 R^3 の好ましいものの例として基 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{31}$ または基 $-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^{31}$ （ m は0から6の整数を意味し、 R^{31} はアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基または基

【0066】

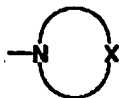
【化27】



【0067】(Q¹および/またはQ²は同一でも異なっているいてもよく、水素原子またはアルキル基を意味する。また、Q¹およびQ²は結合して隣接する窒素原子と共に式

【0068】

【化28】

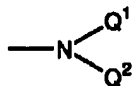


【0069】(Xは酸素原子、硫黄原子、CH₂、CH-Y、NHまたはN-Yを意味し、Yはアルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。)を形成してもよい。)を挙げることができる。

【0070】R³¹ としては、基

【0071】

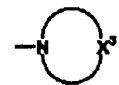
【化29】



【0072】(Q¹およびQ²は同一でも異なっているいてもよく、水素原子またはアルキル基を意味する。また、Q¹およびQ²は結合して隣接する窒素原子と共に式

【0073】

【化30】

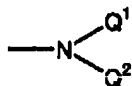


【0074】(X³は酸素原子、硫黄原子、CH₂、CH-Y³、NHまたはN-Y³を意味し、Y³はアルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。)を形成してもよい。)が好ましい。

【0075】R³¹ の基

【0076】

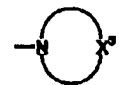
【化31】



【0077】としては、Q¹およびQ²の少なくともどちらか一方がアルキル基であるもの、またはQ¹およびQ²が結合して隣接する窒素原子と共に式

【0078】

【化32】



【0079】(X³は酸素原子、硫黄原子、CH₂、C

H-Y³、NHまたはN-Y³を意味し、Y³はアルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。)を形成しているものが好ましい。

【0080】Q¹およびQ²の少なくともどちらか一方がアルキル基である場合、そのアルキル基は、C₁~C₆アルキル基が好ましく、Q¹およびQ²が両方アルキル基の場合、その2つのアルキル基は異なっているいてもよい。

【0081】5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基としてはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンまたはチオモルホリンから導かれる基が好ましい。

【0082】また、YはC₁~C₃アルキル基が好ましく、複素環基の構成原子である炭素原子上に置換するアルキル基としては、C₁~C₃アルキル基が好ましい。

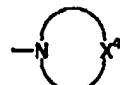
【0083】R⁴ としてはアシル基、無置換のC₂~C₆アルキル基または置換C₁~C₆アルキル基が好ましい。

【0084】R⁴ の無置換のC₂~C₆アルキル基としてはエチル基、プロピル基が好ましい。

【0085】R⁴ の置換C₁~C₆アルキル基の置換基としては、シアノ基、アジド基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、または式

【0086】

【化33】

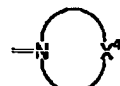


【0087】(X⁴は酸素原子、硫黄原子、CH₂、CH-Y⁴、NHまたはN-Y⁴を意味し、Y⁴はC₁~C₃アルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環または6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。)が好ましい。

【0088】R⁴ の置換C₁~C₆アルキル基の置換基の式

【0089】

【化34】



【0090】(X⁴は酸素原子、硫黄原子、CH₂、CH-Y⁴、NHまたはN-Y⁴を意味し、Y⁴はC₁~C₃アルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環または6員環の大きさの飽和の複素環基(該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。)としては、モルホリノ基またはチオモルホリノ基が好ましい。

【0091】R⁵ としては、水酸基、アシルオキシ基、

アルキル基、アルケニル基またはアルコキシル基が好ましい。

【0092】 R^5 のアシルオキシ基としては、アセトキシ基が好ましい。

【0093】 R^5 のアルキル基としては、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基が好ましく、特にメチル基、エチル基、プロピル基が好ましい。

【0094】 R^5 のアルケニル基としては、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基が好ましく、特にアリル基が好ましい。

【0095】 R^5 のアルコキシル基としては、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル基が好ましく、特にメトキシ基が好ましい。

【0096】 R^5 のアルキル基およびアルコキシル基の置換基としては、アルコキシカルボニル基、水酸基、シアノ基、アシル基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基または3員環から8員環の大きさ含窒素複素環基（該含窒素複素環基は、その環の構成原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。）が好ましく、特に、3員環から8員環の大きさ含窒素複素環基（該含窒素複素環基は、その環の構成原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。）が好ましい。

【0097】また、含窒素複素環基の環の構成原子上に置換するアルキル基としては、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。

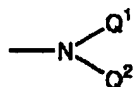
【0098】含窒素複素環基としては、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ビリジン、4- $C_1 \sim C_3$ アルキルピペラジンから導かれる基が好ましく、特にモルホリンまたはチオモルホリンから導かれる基が好ましい。

【0099】 R^5 としては、水酸基、アセトキシ基、アリル基またはモルホリンまたはチオモルホリン（該モルホリンまたはチオモルホリンは、その環の構成原子である炭素原子上にメチル基を1個または複数個有している炭素数2または3のアルキル基もしくはアルコキシル基が最も好ましい。

【0100】また、 R^5 の好ましいものの例として基- $O-(CH_2)_n-R^{51}$ (n は0から6の整数を意味し、 R^{51} はアルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基または基

【0101】

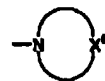
【化35】



【0102】(Q^1 および/または Q^2 は同一でも異なってもよく、水素原子またはアルキル基を意味する。また、 Q^1 および Q^2 は結合して隣接する窒素原子と共に

【0103】

【化36】



【0104】(X^6 は酸素原子、硫黄原子、 CH_2 、 $CH-Y^6$ 、 NH または $N-Y^6$ を意味し、 Y^6 はアルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環から6員環の大きさの飽和の複素環基（該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。）を形成してもよい。）を挙げることができる。

【0105】 R^{51} としては、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基が好ましく、特にアリル基が好ましい。

【0106】 R^5 が基- $O-(CH_2)_n-R^{51}$ の場合の最も好ましい例としては、 n が0で R^{51} がアリル基であるものが挙げられる。

【0107】 R^6 としてはアルキル基、アルケニル基またはフェニル基が好ましい。

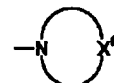
【0108】 R^6 のアルキル基は炭素数1から6のものが好ましく、特にメチル基、エチル基、プロピル基が好ましい。

【0109】 R^6 のアルキニル基としては、炭素数2から6のものが好ましく、特にアリル基が好ましい。

【0110】 R^6 のアルキル基、アルケニル基またはフェニル基の置換基としては、アミノ基、アルキルアミノ基、または式

【0111】

【化37】

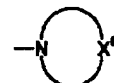


【0112】(X^6 は酸素原子、硫黄原子、 CH_2 、 $CH-Y^6$ 、 NH または $N-Y^6$ を意味し、 Y^6 は $C_1 \sim C_3$ アルキル基を意味する。)で表される、窒素原子を含む5員環または6員環の大きさの飽和の複素環基（該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を有してもよい。）が好ましい。

【0113】アルキルアミノ基のアルキル部分は $C_1 \sim C_3$ アルキル基が好ましく、ジアルキル置換でもよい。（ジアルキル置換の場合、その2つのアルキル基は同一でも異なってもよい。）なお、式

【0114】

【化38】



【0115】で表される、窒素原子を含む5員環または6員環の大きさの飽和の複素環基（該複素環基は、その環の構成原子である炭素原子上にアルキル基を1個または複数個有してもよい。）の中では、ピペラジン、モル

ホリン、チオモルホリン、4-C₁ ~ C₃ アルキルピペラジン等から導かれる基が特に好ましい。

【0116】また、複素環基の環の構成原子である炭素原子上に置換するアルキル基としては、メチル基が好ましい。

【0117】R¹ としては、水素原子またはアルキル基が好ましい。

【0118】Z¹ および Z² における“ハロゲン原子”としては、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましい。

【0119】同様に、Z¹ および Z² における“アルキル基”としては、メチル基、エチル基、プロピル基が好ましい。

【0120】Z¹ としては、ハロゲン原子、水酸基が好ましく、ハロゲン原子の中では、特にフッ素原子が好ましい。

【0121】Z² としては、ハロゲン原子、水素原子またはアルキル基が好ましい。ハロゲン原子の中では、特にフッ素原子が好ましい。アルキル基の中では、特にメチル基が好ましい。

【0122】Z¹ および Z² として最も好ましいのは、Z¹ がフッ素原子、Z² がフッ素原子の組み合わせのもの、Z¹ が水酸基、Z² が水素原子の組み合わせのもの、あるいは Z¹ が水酸基、Z² がメチル基の組み合わせのものが挙げられる。

【0123】Z³ としてはアリール基、複素環基、アルケニル基が好ましい。

【0124】Z³ の“アリール基”としては、フェニル基が好ましい。

【0125】Z³ の“アルケニル基”としては、2-メチル-1-プロペニルが好ましい。

【0126】Z³ の複素環基としては、単環性の複素環基が好ましく、さらには、単環性の5員環または6員環の複素環基が好ましく、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒ

ドロチオフェン、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ビリジン、ジヒドロビリジン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピペラジン、ジオキサン、ピラン、モルホリン等から導かれる基が挙げられる。

【0127】Z³ の複素環基の中で特に好ましいものとしては、単環性の5員環または6員環の複素環基で、環構造の構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子を1個含む複素環基であり、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ビリジン、ジヒドロビリジン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、ピラン等から導かれる基が挙げられる。

【0128】Z³ の複素環基の中で最も好ましいものとしては、単環性の5員環または6員環の複素環基で、環構造の構成原子として酸素原子、窒素原子および硫黄原子を1個含む不飽和の複素環基が挙げられ、具体的には、フラン、ビリジン、ピロールから導かれる基が最も好ましい。

【0129】Z³ としては、2-メチル-1-プロペニル基、フェニル基、フリル基、ピリジル基、ピロリル基が特に好ましい。

【0130】Z⁴ はアリール基またはアルコキシル基が好ましい。

【0131】Z⁴ の“アリール基”としては、フェニル基が好ましい。

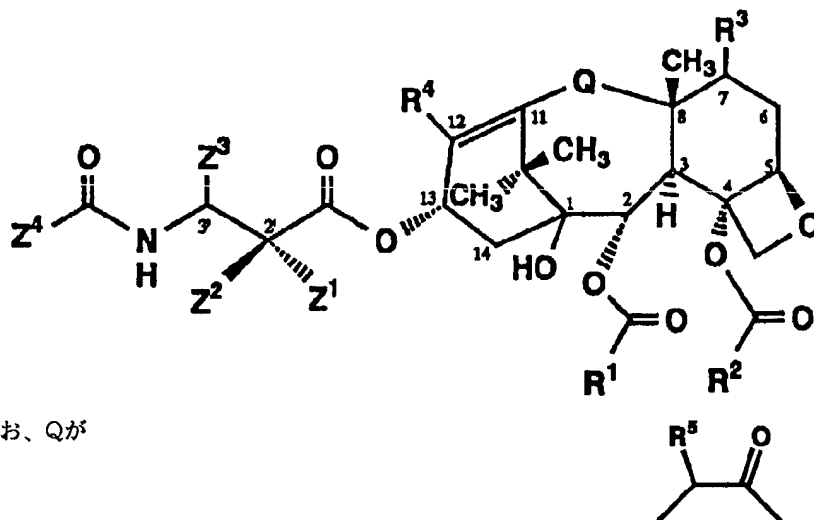
【0132】Z⁴ の“アルコキシル基”としては、第三級ブトキシが好ましい。

【0133】Z⁴ としては、フェニル基、第三級ブトキシ基が特に好ましい。

【0134】本発明においては、以下に示す立体配置のものが好ましい。

【0135】

【化39】



【0136】なお、Qが

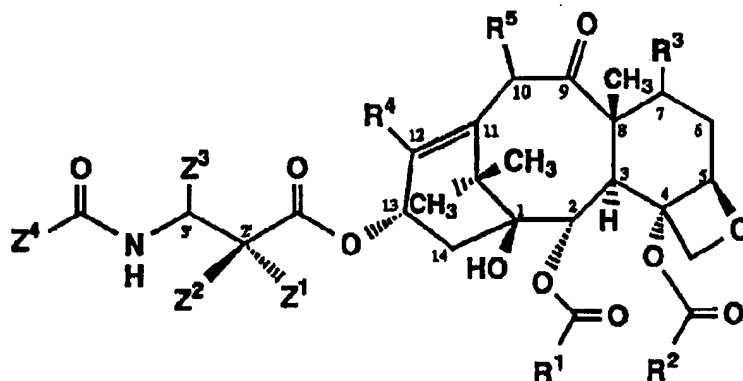
【0137】

【化40】

【0138】の場合は、化41の立体配置が好ましい。

【化41】

【0139】



【0140】Qが

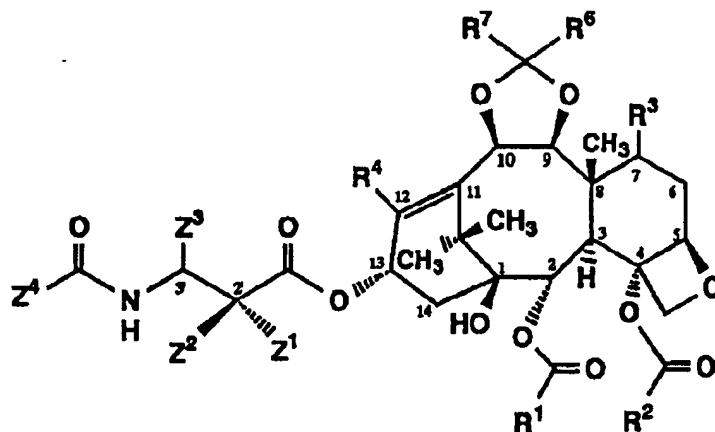
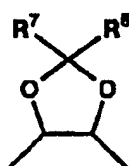
【0142】の場合は、化43の立体配置が好ましい。

【0141】

【0143】

【化42】

【化43】



【0144】置換基Z³の結合している3'位の立体配置は、どちらの立体配置のものも含まれるが、天然のタキソールと同じ立体配置のものがより好ましい。また、7位の立体配置は α 、 β どちらの配置のものも含まれる。

【0145】本発明のタキソール誘導体は遊離体のままでもよいが、酸付加塩としてあるいはカルボキシル基の塩としてもよい。酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいは酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩等の有機酸塩類を挙げることができる。

【0146】また、カルボキシル基の塩としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土

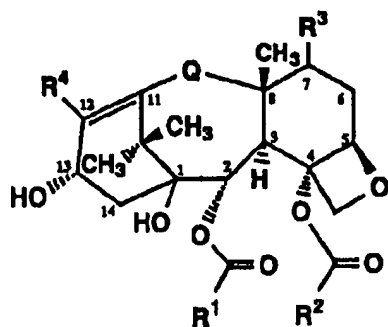
類金属塩、アンモニウム塩、またトリエチルアミン塩やN-メチルグルカミン塩、トリス-(ヒドロキシルメチル)アミノメタン塩等で無機塩類、有機塩類の何れでもよい。

【0147】本発明化合物の製造法を説明する。なお、反応に際しては、必要に応じて置換基を保護基で保護を行い、各置換基の変換順序は、特に限定されない。

【0148】本発明化合物は、10-デアセチルバッカチン IIIを原料に各置換基を変換して、

【0149】

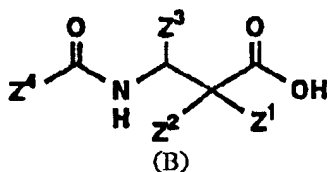
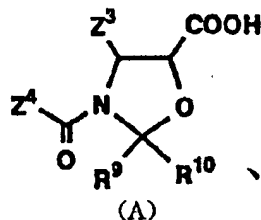
【化44】



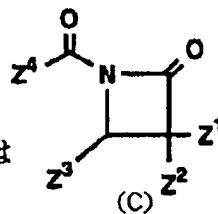
を合成した後、これに

【0150】

【化45】



または



を文献上報告されている方法で縮合させることにより得られる。なお、各置換基の変換前に(A)、(B)または(C)の化合物と縮合を行ったり、あるいは一部の置換基を変換した後、縮合を行い、さらに各置換基の変換を行ってもよい。(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アリール基等を意味し、両方ともメチル基であるものや一方がp-メトキシフェニル基で他方が水素原子であるものが好ましい。)化合物(A)または(B)を用いる縮合反応としては、4-ジメチルアミノピリジン等の塩基触媒の存在下、ジ(2-ピリジル)カルボネートやジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボン酸の活性化剤を用いる方法が知られている。なお、化合物(A)を用いると Z^1 および Z^2 が水素原子と水酸基の組み合わせになる。化合物(C)を用いる縮合反応としては、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等の塩基を用いる方法が知られている。

【0151】次に各置換基の変換法の例を示す。

【0152】 R^1 が置換基を有するフェニル基である化合物は、例えば、文献(Tetrahedron Lett., 35, 8931(1994))記載の方法に従って2位のエステルを選択的に加水分解した後、アシル化することにより得られる。

【0153】 R^2 がメチル基以外のアルキル基である化合物は、文献(例えば、J.Org.Chem., 59, 6156(1994))記載の方法により、4位のアセトキシ基を水酸基に変換した後、アシル化することによって合成できる。なお、 R^2 が他の置換基である化合物もこの方法に従って合成することができる。

【0154】7位の R^3 の変換法としては、 R^3 のタイプにより種々の方法がある。

【0155】 R^3 が水素である化合物は、7位の水酸基を文献上知られている方法(例えば、J.Org.Chem., 58, 5028(1993))で除去することにより得ることができる。

、 R^3 が $-OC(=O)R^{31}$ である化合物は、7位の水酸基を通常の有機化学的方法でカルボン酸または酸クロリドを用いてアシル化することにより得ることができる。

【0156】 R^3 がハロゲン原子である目的化合物、例えば、 R^3 がフッ素原子である化合物は、7位が水酸基である化合物をテトラヒドロフラン、メチレンクロリド、エチルエーテル、トルエン、1,1-ジメトキシエタン等またはこれらの混合溶媒中でジエチルアミノスルファートリフルオライドで処理することにより得ることができる。

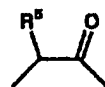
【0157】 R^3 が $-OC(=O)NQ^1Q^2$ である化合物は、7位の水酸基に $C(=O)OR^{32}$ (R^{32} はパラニトロフェニル基などのアリール基)で表される化合物を反応させた後アミンを反応させる方法、アミンの存在下ホスゲンを作用させる方法、 $C(=O)NQ^1Q^2$ で表される化合物を作用させる方法、あるいは $RN=C=O$ で表されるイソシアネートを反応させる方法などで合成できる。 R^3 がその他の置換基の場合は、7位の水酸基を変換した後さらに数工程の有機化学的変換を実施することにより得られる。

【0158】 R^4 の変換は、12位に結合しているメチル基をハロゲン化した後、通常用いられる有機化学的変換によって行うことができる。ハロゲン化の例としては、四塩化炭素等の溶媒中、過酸化ベンゾイル等のラジカル開始剤存在下、N-ブロムコハク酸イミド等のハロゲン化試薬を反応させる方法が挙げられる。

【0159】Qが

【0160】

【化46】

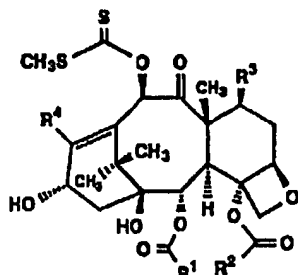


である化合物は次の方法で合成できる。

【0161】 R^5 が炭素-炭素結合を介して置換する化合物は、文献(Tetrahedro Lett., 34, 4921(1993))記載の方法に従って10位を交換し、

【0162】

【化47】



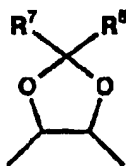
で表される化合物とした後、 $CH_2=CH-R^{53}$ (R^{53} はカルボキシル基、保護基で保護されたカルボキシル基、アシル基またはシアノ基を意味する。カルボキシル基の保護基としては、メチル基、エチル基、ベンジル基、第三級ブチル基、2,2,2-トリクロロエチル基等が好ましい。)で表される化合物と溶媒中、触媒量のラジカル開始剤(例えば、2',2'-アゾビス(イソブチロニトリル)、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペラジニルオキシフリーラジカル等)の存在下に処理し、その後水素化トリブチルスズ等をトルエンやベンゼン等の溶媒に溶かしたものを少しずつ滴下し、その後一般的に用いられる有機化学的変換反応を行うことによって得られる。

【0163】 R^5 がエーテル結合を介して置換している化合物は、まず、式(1)で表される化合物(以下、化合物(1)と表し、その他の番号で表される化合物も同様に表す。)と $R^{52}-CH_2-X$ (R^{52} は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アルコキシカルボニル基等を意味し、ビニル基、フェニル基等が好ましい。Xはヨウ素、臭素等のハロゲン原子またはメタンスルホニルオキシ基やp-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基として作用するものを意味する。)で表される化合物を溶媒(反応に不活性な、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等)中、塩基(ノルマルブチルリチウムや水素化ナトリウム等)の存在下で処理し、10位水酸基を選択的にエーテル化することにより得られる。

【0164】Qが

【0165】

【化48】

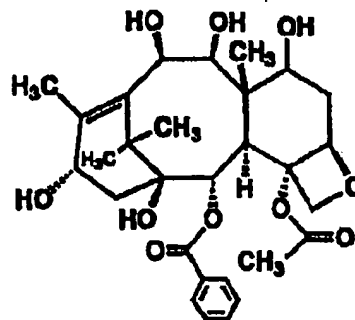


である化合物は次の方法で合成できる。

【0166】10-デアセチルバッカチン IIIを WO 94/20088号記載の方法で

【0167】

【化49】



に変換した後、 $R^{61}C(=O)R^{71}$ で表されるアルデヒドまたはケトン、あるいは $R^{61}R^{71}C(OR^{67})_2$ で表されるアセタールを10-カンファースルホン酸やp-トルエンスルホン酸などの酸性触媒存在下で反応させることにより得ることができる。こうして得られた化合物を通常用いられる有機化学的変換によって様々な構造の化合物に変換できる(R^{61} は R^6 または保護基によって保護されている R^6 (R^6 が水酸基またはアミノ基などで置換されている場合)を意味する。 R^{71} は R^7 または保護基によって保護されている R^7 (R^7 が水酸基またはアミノ基などで置換されている場合)を意味する。 R^{67} はメチル基などのアルキル基を表す。)製造原料である化合物(A)、(B)および(C)は、以下に示す文献の方法によって合成できる。

化合物(A) テトラヘドロン レター, 33, 5185(1992)等

化合物(B) ジャーナル アメリカン ケミカル ソサエティー, 110, 5917(1988)等

化合物(C) テトラヘドロン レター, 34, 4149(1993)等

上記の合成法では通常は7位が β 配置の化合物が得られるが、9位がケトンで7位が保護されていないタキゾール誘導体を塩基で処理すると7位水酸基の立体配置が β から α へ異性化することが知られており、異性化してから9位のケトンの水酸基に還元すれば7位が α 配置の化合物を合成できる。

【0168】次に実施例で詳しく説明する。

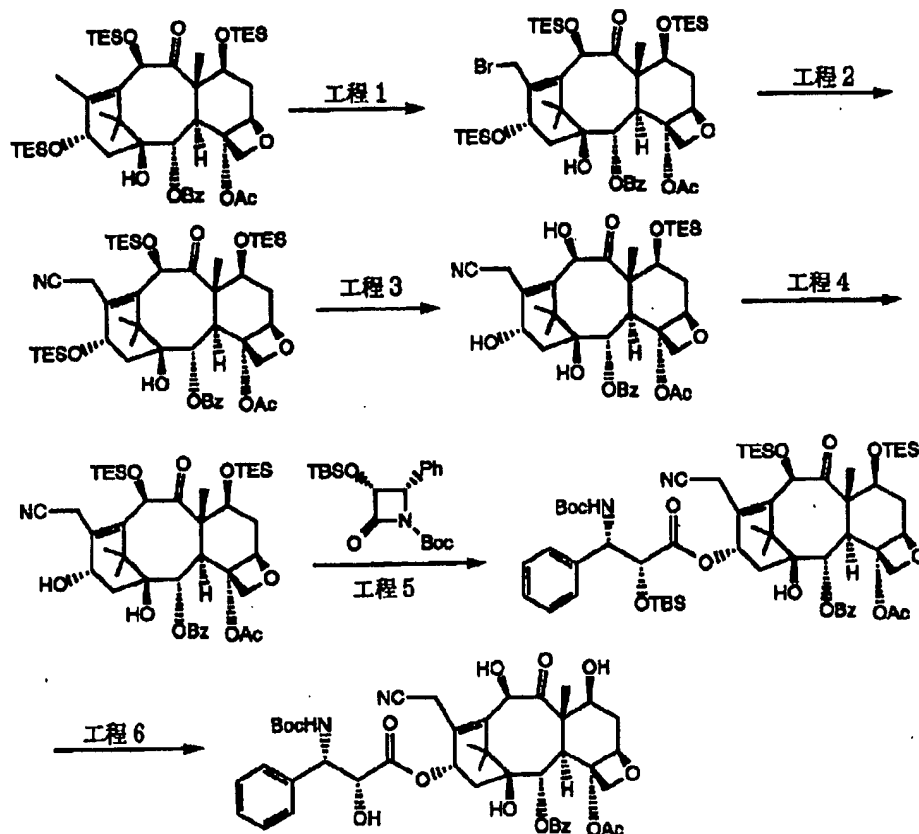
【0169】

【実施例】

実施例1

【0170】

【化50】



【0171】工程1：18-ブロー-10-デアセチル-7,10,13-オートリス(トリエチルシリル)バッカチンIII

10-デアセチル-7,10,13-オートリス(トリエチルシリル)バッカチンIII 2.00 g を四塩化炭素 40 ml に溶解し、過酸化ベンゾイル 10 mg および N-ブロムコハク酸イミド 441 mg を加え 1 時間加熱還流した。反応液を濃縮し得られた残分をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒：クロロホルム：アセトン= 200:1 (v/v)) で精製し標記化合物 1.65 g を無色の結晶として得た。

【0172】融点：202-206 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) : 0.57-0.63(m, 6H), 0.72-0.81(m, 12H), 0.95-1.07(m, 27H), 1.14(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.63(s, 3H), 1.85-1.93(m, 1H), 2.14-2.26(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.41-2.53(m, 1H), 3.84(d, 1H, J=7Hz), 4.14(d, 1H, J=8Hz), 4.28(d, 1H, J=8Hz), 4.31(d, 1H, J=10Hz), 4.38(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.56(d, 1H, J=10Hz), 4.84(d, 1H, J=8Hz), 5.06(t, 1H, J=8Hz), 5.25(s, 1H), 5.59(d, 1H, J=7Hz), 7.46(t, 2H, J=8Hz), 7.59(t, 1H, J=8Hz), 8.07(d, 2H, J=8Hz)

IR(KBr) : 3756, 3680, 3500, 2960, 2916, 2884, 2740, 2196, 1968, 1728, 1606, 1586 cm^{-1}

MS-FAB : 967 (MH^+)

【0173】工程2：18-シアノ-10-デアセチル-

7,10,13-オートリス(トリエチルシリル)バッカチンIII

上記工程1で得た化合物 154 mg、シアン化カリウム 104 mg および 18-クラウン-6-エーテル 42 mg をアセトニトリル 6 ml に溶解し 2 時間加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン= 1:5 (v/v)) で展開精製し標記化合物 110 mg を無色の非晶質固体として得た。

【0174】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ (ppm) : 0.56-0.82(m, 18H), 0.95-1.08(m, 27H), 1.17(s, 3H), 1.22(s, 3H), 1.63(s, 3H), 1.86-1.93(m, 1H), 2.20(d, 2H, J=8.5Hz), 2.30(s, 3H), 2.46-2.54(m, 1H), 3.35(d, 1H, J=17Hz), 3.73(d, 1H, J=17Hz), 3.78(d, 1H, J=7Hz), 4.14(d, 1H, J=8Hz), 4.28-4.33(m, 2H), 4.85(d, 1H, J=8Hz), 5.04(s, 1H), 5.10(t, 1H, J=8Hz), 5.60(d, 1H, J=7Hz), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.07(d, 2H, J=8Hz)

【0175】工程3：18-シアノ-10-デアセチル-7-オートリエチルシリルバッカチンIII

上記工程2で得た化合物 110 mg をピリジン 4 ml に溶解し氷冷下、フッ化水素ピリジン 1.0 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応液を氷冷し飽和重曹水溶液で弱アルカリ性にした。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残分をN, N-ジメチルホルムアミド 4 ml に溶解し氷冷下、イミダゾール 82 mgおよびクロロトリエチルシラン 0.20 mlを加え2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝40:1 (v/v)）で展開精製し標記化合物 50.0 mgを無色の非晶質固体として得た。

【0176】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : 0.48-0.62 (m, 6H), 0.91-0.98 (m, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.86-1.93 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.31-2.37 (m, 2H), 2.41-2.49 (m, 1H), 3.16 (br, 1H), 3.54 (d, 1H, J=17Hz), 3.77-3.83 (m, 2H), 4.14 (d, 1H, J=8Hz), 4.26-4.33 (m, 2H), 4.89-4.91 (m, 2H), 5.06 (br, 1H), 5.57 (d, 1H, J=7Hz), 7.48 (t, 2H, J=8Hz), 7.62 (t, 1H, J=8Hz), 8.08 (d, 2H, J=8Hz)

【0177】工程4: 7, 10-O-ビス(トリエチルシリル)-18-シアノ-10-デアセチルバッカチンIII

上記工程3で得た化合物 50.0 mg をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し -78℃に冷却した。次いで、n-ブチルリチウム (1.70Mヘキサン溶液) 0.21 ml を滴下し15分後、クロロトリエチルシラン 0.060 ml を加え同温で1時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：アセトン＝40:1 (v/v)）で展開精製し標記化合物 28.0 mgを無色の非晶質固体として得た。

【0178】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : 0.55-0.76 (m, 12H), 0.95-1.05 (m, 18H), 1.10 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.30-2.33 (m, 2H), 2.44-2.55 (m, 1H), 2.87 (d, 1H, J=6Hz), 3.41 (d, 1H, J=17Hz), 3.77-3.85 (m, 2H), 4.12 (d, 1H, J=8Hz), 4.26-4.31 (m, 2H), 4.88 (d, 1H, J=8Hz), 4.98 (s, 1H), 5.06 (br, 1H), 5.60 (d, 1H, J=7Hz), 7.47 (t, 2H, J=8Hz), 7.61 (t, 1H, J=8Hz), 8.08 (d, 2H, J=8Hz)

【0179】工程5: 7, 10-O-ビス(トリエチルシリル)-13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-18-シアノ-10-デアセチルバッカチンIII

上記工程4で得た化合物 26.5 mg および (3R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4-フェニルアゼチジン-2-オン28.0 mg をテトラヒドロフラン 2 ml に溶解し、-78℃に冷却した。次いで、ナトリウムビス

(トリメチルシリル)アミド (1Mテトラヒドロフラン溶液) 0.14 ml を滴下し 15 分攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝1:5 (v/v)）で展開精製し、標記化合物13.5mgを無色の非晶質固体として得た。

【0180】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : -0.40 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.57-0.79 (m, 21H), 0.98-1.06 (m, 18H), 1.21 (s, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.48-2.55 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 3.50 (d, 1H, J=17Hz), 3.59 (d, 1H, J=17Hz), 3.77 (d, 1H, J=7Hz), 4.13 (d, 1H, J=8Hz), 4.29-4.35 (m, 2H), 4.72 (d, 1H, J=1Hz), 4.85 (d, 1H, J=8Hz), 5.00 (s, 1H), 5.39 (d, 1H, J=10Hz), 5.47 (d, 1H, J=10Hz), 5.66 (d, 1H, J=7Hz), 6.63 (t, 1H, J=8Hz), 7.27-7.41 (m, 5H), 7.44 (t, 2H, J=8Hz), 7.55 (t, 1H, J=8Hz), 8.13 (d, 2H, J=8Hz)

【0181】工程6: 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-18-シアノ-10-デアセチルバッカチンIII

上記工程5で得た化合物 13.5 mg をピリジン 2 ml に溶解し氷冷下、フッ化水素ピリジン 0.40 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応液を氷冷し飽和重曹水溶液で弱アルカリ性にした。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝20:1 (v/v)）で展開精製後、1, 4-ジオキサンより凍結乾燥し標記化合物 5.8 mg を白色固体として得た。

【0182】融点: 180-186℃

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : 1.15 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.53-2.61 (m, 1H), 3.35 (br, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.82 (d, 1H, J=7Hz), 4.17 (d, 1H, J=8Hz), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.33 (d, 1H, J=8Hz), 4.73 (br, 1H), 4.91 (d, 1H, J=8Hz), 5.01 (s, 1H), 5.30 (br, 1H), 5.51 (d like, 1H, J=10Hz), 5.68 (d, 1H, J=7Hz), 6.45 (t, 1H, J=8Hz), 7.35-7.41 (m, 5H), 7.49 (t, 2H, J=8Hz), 7.61 (t, 1H, J=8Hz), 8.10 (d, 2H, J=8Hz)

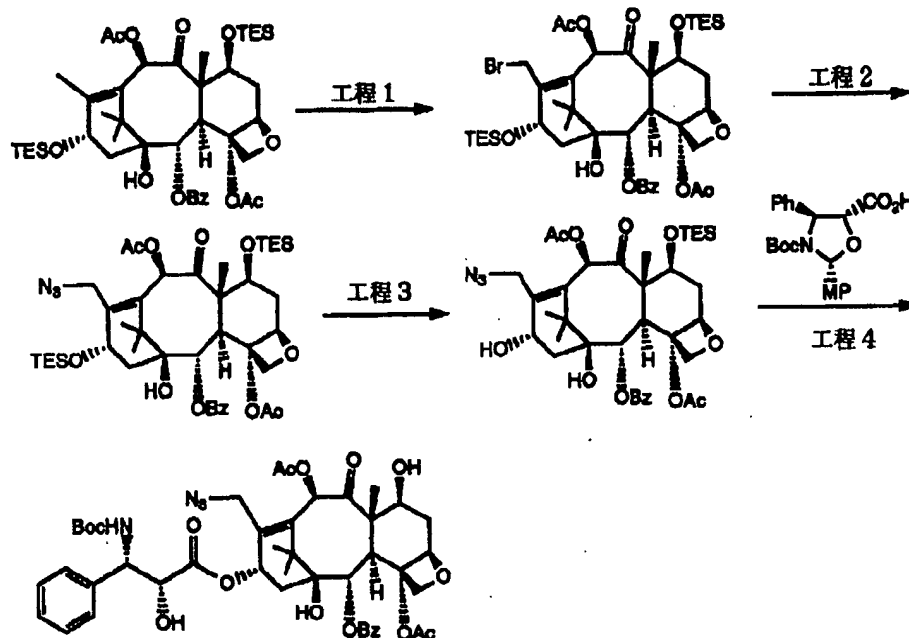
IR(KBr) : 3800, 3448, 3072, 2980, 2940, 2260, 1714, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 833 (M⁺)

【0183】実施例2

【0184】

【化51】



【0185】工程1：7，13-*O*-ビス(トリエチルシリル)-18-ブロモバッカチンIII

7，13-*O*-ビス(トリエチルシリル)バッカチンIIを実施例1の工程1と同様に反応させ標記化合物を無色の結晶として得た。

【0186】融点：204-206 °C

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : 0.54-0.64(m, 6H), 0.69-0.80(m, 6H), 0.94(t, 9H, J=7Hz), 1.05(t, 9H, J=7Hz), 1.16(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.84-1.91(m, 1H), 2.16-2.25(s+m, 5H), 2.29(s, 3H), 2.45-2.53(m, 1H), 3.83(d, 1H, J=7Hz), 4.13(d, 1H, J=8Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz), 4.47(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.51 and 4.55(each d, total 2H, J=10Hz), 4.87(d, 1H, J=8Hz), 5.08(t, 1H, J=8Hz), 5.62(d, 1H, J=7Hz), 6.57(s, 1H), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.08(d, 2H, J=8Hz)

IR(KBr) : 3484, 2964, 2916, 2884, 2740, 1748, 1730, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 895 (M⁺)

【0187】工程2：18-アジド-7，13-*O*-ビス(トリエチルシリル)バッカチンIII

上記工程1で得た化合物 180 mg をN，N-ジメチルホルムアミド 4 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 65.5 mg を加え 60 °C で2時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル：ヘキサン= 1:4 (v/v))で展開精製し標記化合物 151 mg を無色の非晶質固体として得た。

【0188】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : 0.54-0.62(m, 6H), 0.66-0.75(m, 6H), 0.93(t, 9H, J=7Hz), 1.03(t, 9H, J=7Hz), 1.19(s, 3H), 1.24(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.83-

1.90(m, 1H), 2.21-2.27(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.45-2.53(m, 1H), 3.88(d, 1H, J=7Hz), 4.13(d, 1H, J=13Hz), 4.14(d, 1H, J=8Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz), 4.46(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.54(d, 1H, J=13Hz), 4.89(d, 1H, J=8Hz), 5.03(t, 1H, J=8Hz), 5.64(d, 1H, J=7Hz), 6.51(s, 1H), 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.04(d, 2H, J=8Hz)

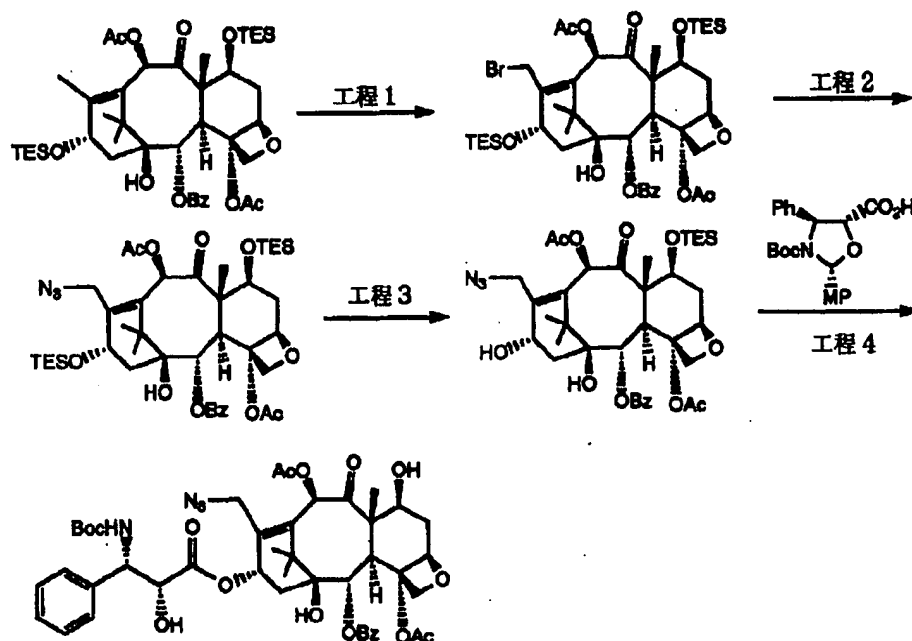
【0189】工程3：18-アジド-7-*O*-トリエチルシリルバッカチンIII

上記工程2で得た化合物を実施例1の工程3と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

【0190】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : 0.51-0.62(m, 6H), 0.92(t, 9H, J=7Hz), 1.11(s, 3H), 1.24(s, 3H), 1.67(s, 3H), 1.83-1.90(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.30-2.33(m, 2H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.70(d, 1H, J=4Hz), 3.82(d, 1H, J=7Hz), 4.12(d, 1H, J=8Hz), 4.21(d, 1H, J=13Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz), 4.37(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.91(d, 1H, J=8Hz), 4.97(d, 1H, J=13Hz), 5.00-5.04(m, 1H), 5.63(d, 1H, J=7Hz), 6.26(s, 1H), 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.10(d, 2H, J=8Hz)

【0191】工程4：18-アジド-13-*O*-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン]バッカチンIII

上記工程3で得た化合物 40.0 mg および(2R, 3S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-N, O-(4-メトキシベンジリデン)-3-フェニルイソセリン 65 mg を酢酸エチル 2 ml に溶解し室温下、ジシクロヘキシルカルボジイミド 37 mg を加え10分撹拌後、4-ジメチルアミノピリジン 6.6 mg を加え30分撹拌した。不溶物を濾去し、酢酸エチルで希釈、1規定塩酸水溶液、



【0185】工程1：7，13-*O*-ビス(トリエチルシリル)-18-ブロモバッカチンIII

7，13-*O*-ビス(トリエチルシリル)バッカチンIIを実施例1の工程1と同様に反応させ標記化合物を無色の結晶として得た。

【0186】融点：204-206 °C

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : 0.54-0.64(m, 6H), 0.69-0.80(m, 6H), 0.94(t, 9H, J=7Hz), 1.05(t, 9H, J=7Hz), 1.16(s, 3H), 1.20(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.84-1.91(m, 1H), 2.16-2.25(s+m, 5H), 2.29(s, 3H), 2.45-2.53(m, 1H), 3.83(d, 1H, J=7Hz), 4.13(d, 1H, J=8Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz), 4.47(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.51 and 4.55(each d, total 2H, J=10Hz), 4.87(d, 1H, J=8Hz), 5.08(t, 1H, J=8Hz), 5.62(d, 1H, J=7Hz), 6.57(s, 1H), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.08(d, 2H, J=8Hz)

IR(KBr) : 3484, 2964, 2916, 2884, 2740, 1748, 1730, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 895 (MH⁺)

【0187】工程2：18-アジド-7，13-*O*-ビス(トリエチルシリル)バッカチンIII

上記工程1で得た化合物 180 mg を N，N-ジメチルホルムアミド 4 ml に溶解し、アジ化ナトリウム 65.5 mg を加え 60 °C で2時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル：ヘキサン= 1:4 (v/v))で展開精製し標記化合物 151 mg を無色の非晶質固体として得た。

【0188】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : 0.54-0.62(m, 6H), 0.66-0.75(m, 6H), 0.93(t, 9H, J=7Hz), 1.03(t, 9H, J=7Hz), 1.19(s, 3H), 1.24(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.83-

1.90(m, 1H), 2.21-2.27(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.45-2.53(m, 1H), 3.88(d, 1H, J=7Hz), 4.13(d, 1H, J=3Hz), 4.14(d, 1H, J=8Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz), 4.46(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.54(d, 1H, J=13Hz), 4.89(d, 1H, J=8Hz), 5.03(t, 1H, J=8Hz), 5.64(d, 1H, J=7Hz), 6.51(s, 1H), 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.04(d, 2H, J=8Hz)

【0189】工程3：18-アジド-7-*O*-トリエチルシリルバッカチンIII

上記工程2で得た化合物を実施例1の工程3と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

【0190】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : 0.51-0.62(m, 6H), 0.92(t, 9H, J=7Hz), 1.11(s, 3H), 1.24(s, 3H), 1.67(s, 3H), 1.83-1.90(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.30-2.33(m, 2H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.70(d, 1H, J=4Hz), 3.82(d, 1H, J=7Hz), 4.12(d, 1H, J=8Hz), 4.21(d, 1H, J=13Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz), 4.37(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.91(d, 1H, J=8Hz), 4.97(d, 1H, J=13Hz), 5.00-5.04(m, 1H), 5.63(d, 1H, J=7Hz), 6.26(s, 1H), 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.10(d, 2H, J=8Hz)

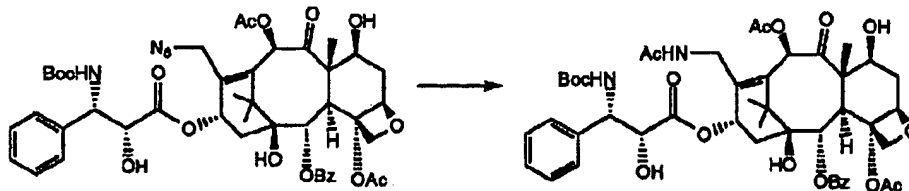
【0191】工程4：18-アジド-13-*O*-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]バッカチンIII

上記工程3で得た化合物 40.0 mg および (2R, 3S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-N, O-(4-メトキシベンジリデン)-3-フェニルイソセリン 65 mg を酢酸エチル 2 ml に溶解し室温下、ジシクロヘキシルカルボジイミド 37 mg を加え 10 分攪拌後、4-ジメチルアミノピリジン 6.6 mg を加え 30 分攪拌した。不溶物を濾去し、酢酸エチルで希釈、1 規定塩酸水溶液、

飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残分をメタノール 2 ml に溶解し、室温下トシル酸 20.4 mg を加え 1 時間撹拌した。反応液に飽和重曹水溶液を加え酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール=20:1 (v/v)）で展開精製後、1, 4-ジオキサンより凍結乾燥し標記化合物 29mg を白色固体として得た。

【0192】融点：184-187 °C

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 1.21(s, 3H), 1.31(s, 9H), 1.34(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.84-1.90(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.31(d, 2H, J=9Hz), 2.39(s, 3H), 2.50-2.58(m, 1H), 3.30(br, 1H), 3.81(d, 1H, J=7Hz), 3.89(d, 1H, J=14Hz),



【0195】実施例2の工程4で得た化合物 12.5 mg を酢酸 0.5 ml および無水酢酸 0.5 ml に溶解し室温下、活性亜鉛末 100 mg を加え 30 分撹拌した。不溶物を濾去し母液を濃縮しトルエン共沸した。得られた残分を酢酸エチルで希釈し 1 規定塩酸水溶液、飽和重曹水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール= 20:1 (v/v)）で展開精製し、1, 4-ジオキサンより凍結乾燥し標記化合物 6.5 mg を白色粉末として得た。

【0196】融点：190-194 °C

¹H-NMR (CDCl₃/TMS) δ (ppm) : 1.21(s, 3H), 1.22(s, 3H),

4.16(d, 1H, J=8Hz), 4.24(d, 1H, J=14Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz), 4.36-4.38(m, 1H), 4.64(s like, 1H), 4.91(d, 1H, J=8Hz), 5.31(d like, 1H, J=10Hz), 5.52(d like, 1H, J=10Hz), 5.68(d, 1H, J=7Hz), 6.29(s, 1H), 6.41(t, 1H, J=8Hz), 7.31-7.43(m, 5H), 7.49(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.10(d, 2H, J=8Hz)

IR (KBr) : 3456, 3072, 2980, 2908, 2112, 1718, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB : 891 (MH⁺)

【0193】実施例3：18-アセトアミド-13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]バッカチンIII

【0194】

【化52】

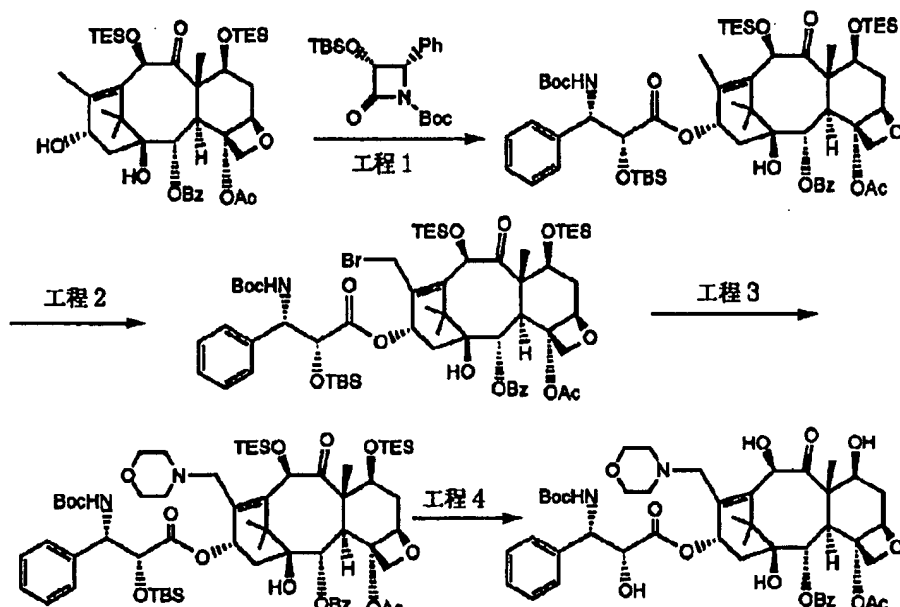
H), 1.36(s, 9H), 1.70(s, 3H), 1.80-1.84(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.32-2.39(m, 2H), 2.45-2.54(m, 1H), 3.80(d, 1H, J=7Hz), 4.14(d, 1H, J=8Hz), 4.28-4.32(m, 2H), 4.51(s like, 1H), 4.62(br, 1H), 4.81(br, 1H), 4.91(d, 1H, J=8Hz), 5.18(br, 1H), 5.68(d, 1H, J=7Hz), 5.90(br, 1H), 6.12(t, 1H, J=8Hz), 6.37(s, 1H), 6.52(br, 1H), 7.30-7.42(m, 5H), 7.51(t, 2H, J=8Hz), 7.64(t, 1H, J=8Hz), 8.06(d, 2H, J=8Hz)

MS-FAB : 929 (MNa⁺)

【0197】実施例4

【0198】

【化53】



【0199】工程1：7，10-*O*-ビス（トリエチルシリル）-13-*O*-〔（2*R*，3*S*）-3-（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）-2-（*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-フェニルプロピオニル〕-10-デアセチルバッカチンIII

7，10-*O*-ビス（トリエチルシリル）-10-デアセチルバッカチンIII および（3*R*，4*S*）-1-（*tert*-ブトキシカルボニル）-3-（*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ）-4-フェニルアゼチジン-2-オンを実施例1の工程5と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

【0200】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm)：-0.30(s, 3H)，-0.10(s, 3H)，0.56-0.72(m, 12H)，0.75(s, 9H)，0.95-1.03(m, 18H)，1.22(s, 6H)，1.33(s, 9H)，1.68(s, 3H)，1.85(s, 3H)，1.89-1.95(m, 1H)，2.10-2.18(m, 1H)，2.32-2.41(m, 1H)，2.49-2.57(m+s, 4H)，3.87(d, 1H, J=7Hz)，4.19(d, 1H, J=8Hz)，4.30(d, 1H, J=8Hz)，4.41(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz)，4.52(s like, 1H)，4.94(d, 1H, J=8Hz)，5.17(s, 1H)，5.32(br, 1H)，5.44(d like, 1H, J=10Hz)，5.68(d, 1H, J=7Hz)，6.25(t, 1H, J=8Hz)，7.28-7.39(m, 5H)，7.47(t, 2H, J=8Hz)，7.58(t, 1H, J=8Hz)，8.10(d, 2H, J=8Hz)

【0201】工程2：7，10-*O*-ビス（トリエチルシリル）-18-ブromo-13-*O*-〔（2*R*，3*S*）-3-（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）-2-（*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-フェニルプロピオニル〕-10-デアセチルバッカチンIII

上記工程1で得た化合物を実施例1の工程1と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

【0202】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm)：-0.41(s, 3H)，0.04(s, 3H)，0.58-0.67(m, 6H)，0.70(s, 9H)，0.72-0.81(m, 6H)，0.91-1.07(m, 12H)，1.21(s, 9H)，1.25(s, 3H)，1.33(s, 3H)，1.67(s, 3H)，1.90-1.96(m, 1H)，2.04-

2.12(m, 1H)，2.25-2.31(m, 1H)，2.48-2.55(m, 1H)，2.58(s, 3H)，3.82(d, 1H, J=7Hz)，4.14(d, 1H, J=8Hz)，4.29(d, 1H, J=8Hz)，4.34-4.42(m, 3H)，4.65(s like, 1H)，4.86(d, 1H, J=8Hz)，5.21(s, 1H)，5.40(d, 1H, J=10Hz)，5.47(d like, 1H, J=10Hz)，5.66(d, 1H, J=7Hz)，6.64(t, 1H, J=8Hz)，7.29-7.41(m, 5H)，7.44(t, 2H, J=8Hz)，7.54(t, 1H, J=8Hz)，8.13(d, 2H, J=8Hz)

【0203】工程3：7，10-*O*-ビス（トリエチルシリル）-13-*O*-〔（2*R*，3*S*）-3-（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）-2-（*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ）-3-フェニルプロピオニル〕-10-デアセチル-18-モルホリノバッカチンIII

上記工程2で得た化合物 55.0 mgをメタノール 3 ml に溶解し、モルホリン 0.039 ml を加え一晩加熱還流した。反応液を濃縮し得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル：ヘキサン=1:9 (v/v)）で精製し標記化合物 41.0 mgを無色の非晶質固体として得た。

【0204】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm)：-0.41(s, 3H)，-0.02(s, 3H)，0.59-0.69(m, 6H)，0.72(s, 9H)，0.75-0.85(m, 6H)，0.98-1.02(m, 18H)，1.20(s, 9H)，1.25(s, 3H)，1.31(s, 3H)，1.67(s, 3H)，1.89-1.95(m, 1H)，2.01-2.07(m, 1H)，2.26-2.32(m, 1H)，2.40-2.44(m, 4H)，2.52-2.58(m+s, 4H)，3.23(d, 1H, J=13Hz)，3.31(d, 1H, J=13Hz)，3.66-3.67(m, 4H)，3.96(d, 1H, J=7Hz)，4.14(d, 1H, J=8Hz)，4.29(d, 1H, J=8Hz)，4.43(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz)，4.52(s, 1H)，4.86(d, 1H, J=8Hz)，5.38(d, 1H, J=10Hz)，5.43(s, 1H)，5.44(d, 1H, J=10Hz)，5.68(d, 1H, J=7Hz)，6.55(t, 1H, J=8Hz)，7.27-7.40(m, 5H)，7.46(t, 2H, J=8Hz)，7.54(t, 1H, J=8Hz)，8.14(d, 2H, J=8Hz)

【0205】工程4：13-*O*-〔（2*R*，3*S*）-3-（*tert*-ブトキシカルボニルアミノ）-2-ヒドロキ

シー-3-フェニルプロピオニル]-10-デアセチル-
18-モルホリノバッカチンIII

上記工程3で得た化合物を実施例1の工程6と同様に反
応させ標記化合物を白色固体として得た。

【0206】融点: 168-173 °C

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm): 1.15(s, 3H), 1.30(s, 12
H), 1.75(s, 3H), 1.83-1.89(m, 1H), 2.13-2.19(m, 1H),
2.30-2.39(m+s, 4H), 2.47(m, 4H), 2.53-2.61(m, 1H), 3.
30(d, 1H, J=13Hz), 3.40(d, 1H, J=13Hz), 3.59(m, 4H), 3.9
8(d, 1H, J=7Hz), 4.18-4.23(m, 2H), 4.31(d, 1H, J=8Hz),

4.43(s like, 1H), 4.91(d, 1H, J=8Hz), 5.33(br, 1H), 5.38
(br, 1H), 5.42(s, 1H), 5.68(d, 1H, J=7Hz), 6.54(t, 1H, J
=8Hz), 7.31-7.43(m, 5H), 7.49(t, 2H, J=8Hz), 7.60(t, 1
H, J=8Hz), 8.12(d, 2H, J=8Hz)

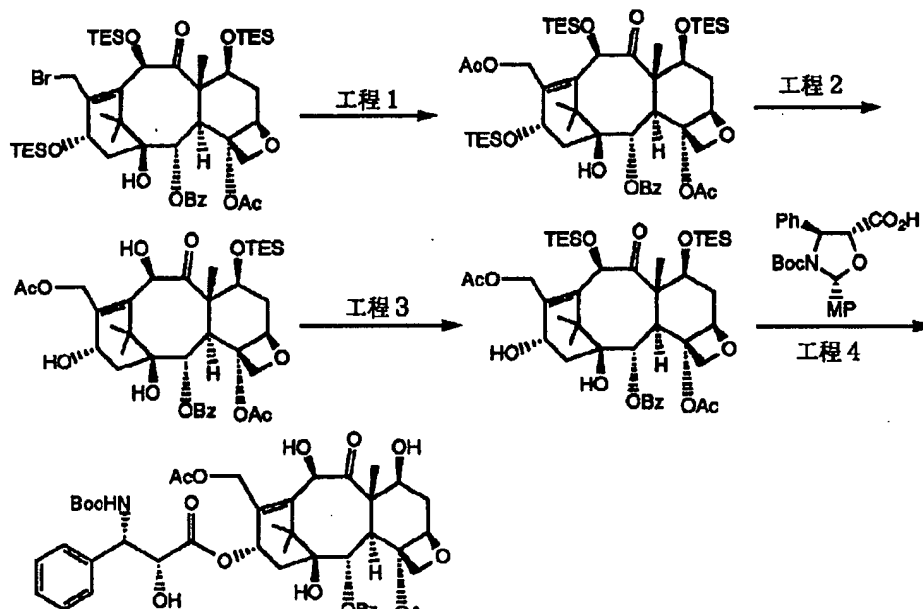
IR(KBr): 3452, 3068, 2972, 2940, 1954, 1716, 162
2, 1606, 1496 cm⁻¹

MS-FAB: 893 (MH⁺)

【0207】実施例5

【0208】

【化54】



【0209】工程1: 18-アセトキシ-10-デアセ
チル-7, 10, 13-0-トリス(トリエチルシリ
ル)バッカチンIII

実施例1の工程1で得た化合物 500 mg およびテトラ
n-ブチルアンモニウムアセテート319 mgをアセトン 1
0 mlに溶解し 15分加熱還流した。反応液を酢酸エチル
で希釈し、水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナト
リウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリ
カゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル:
ヘキサン= 1:9 (v/v))で精製し標記化合物 370 mg を
無色の非晶質固体として得た。

【0210】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm): 0.57-0.75
(m, 18H), 0.96-1.02(m, 27H), 1.17(s, 3H), 1.23(s, 3H),
1.65(s, 3H), 1.84-1.91(m, 1H), 2.07(s, 3H), 2.13-2.26
(m, 2H), 2.27(s, 3H), 2.49-2.56(m, 1H), 3.87(d, 1H, J=7H
z), 4.14(d, 1H, J=8Hz), 4.29(d, 1H, J=8Hz), 4.41(dd, 1H,
J=7Hz, 10Hz), 4.87-4.90(m, 2H), 4.98(d, 1H, J=12Hz), 5.
05(t, 1H, J=8Hz), 5.23(s, 1H), 5.62(d, 1H, J=7Hz), 7.47
(t, 2H, J=8Hz), 7.60(t, 1H, J=8Hz), 8.08(d, 2H, J=8Hz)

【0211】工程2: 18-アセトキシ-10-デアセ
チル-7-0-トリエチルシリルバッカチンIII

上記工程1で得た化合物を実施例1の工程3と同様に反

応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

【0212】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm): 0.49-0.64
(m, 6H), 0.95(t, 9H, J=7Hz), 1.08(s, 6H), 1.73(s, 3H),
1.86-1.93(m, 1H), 2.13(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.22-2.30
(m, 2H), 2.43-2.50(m, 1H), 3.03(d, 1H, J=4Hz), 3.92(d, 1
H, J=7Hz), 4.15(d, 1H, J=8Hz), 4.26(d, 1H, J=2Hz), 4.31
(d, 1H, J=8Hz), 4.41(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.92(d, 1H, J=8
Hz), 4.97(br, 1H), 5.04(d, 1H, J=13Hz), 5.12(d, 1H, J=1
3Hz), 5.19(d, 1H, J=2Hz), 5.59(d, 1H, J=7Hz), 7.47(t, 2
H, J=8Hz), 7.60(t, 1H, J=8Hz), 8.10(d, 2H, J=8Hz)

【0213】工程3: 18-アセトキシ-7, 10-0-
ビス(トリエチルシリル)-10-デアセチルバッカ
チンIII

上記工程2で得た化合物を実施例1の工程4と同様に反
応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

【0214】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm): 0.56-0.76
(m, 12H), 0.94-1.03(m, 18H), 1.03(s, 3H), 1.09(s, 3H),
1.65(s, 3H), 1.85-1.92(m, 1H), 2.11(s, 3H), 2.29(s, 3
H), 2.22-2.31(m, 2H), 2.49-2.57(m, 1H), 3.33(d, 1H, J=3
Hz), 3.86(d, 1H, J=7Hz), 4.13(d, 1H, J=8Hz), 4.29(d, 1H,
J=8Hz), 4.38(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.88-4.91(m, 2H), 5.
02(d, 1H, J=13Hz), 5.12(d, 1H, J=13Hz), 5.26(s, 1H), 5.

61(d, 1H, J=7Hz), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.60(t, 1H, J=8Hz), 8.10(d, 2H, J=8Hz)

【0215】工程4: 18-アセトキシ-13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-10-デアセチルバッカチンIII

上記工程3で得た化合物および(2R, 3S)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-N, O-(4-メトキシベンジリデン)-3-フェニルイソセリンを実施例2の工程4と同様にエステル化および脱保護することにより標記化合物を白色固体として得た。

【0216】融点: 183-187 °C

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm): 1.15(s, 3H), 1.23(s, 3H), 1.34(s, 9H), 1.78(s, 3H), 1.82-1.89(m, 1H), 2.13

(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.33-2.39(m, 2H), 2.53-2.57(m, 1H), 3.60(br, 1H), 3.79(d, 1H, J=7Hz), 4.18(d, 1H, J=8Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz), 4.38(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.56(s like, 1H), 4.70(d, 1H, J=13Hz), 4.90(d, 1H, J=13Hz), 4.93(d, 1H, J=8Hz), 5.28(br, 1H), 5.31(s, 1H), 5.66(br, 1H), 5.69(d, 1H, J=7Hz), 6.23(t, 1H, J=8Hz), 7.30-7.39(m, 5H), 7.49(t, 2H, J=8Hz), 7.61(t, 1H, J=8Hz), 8.09(d, 2H, J=8Hz)

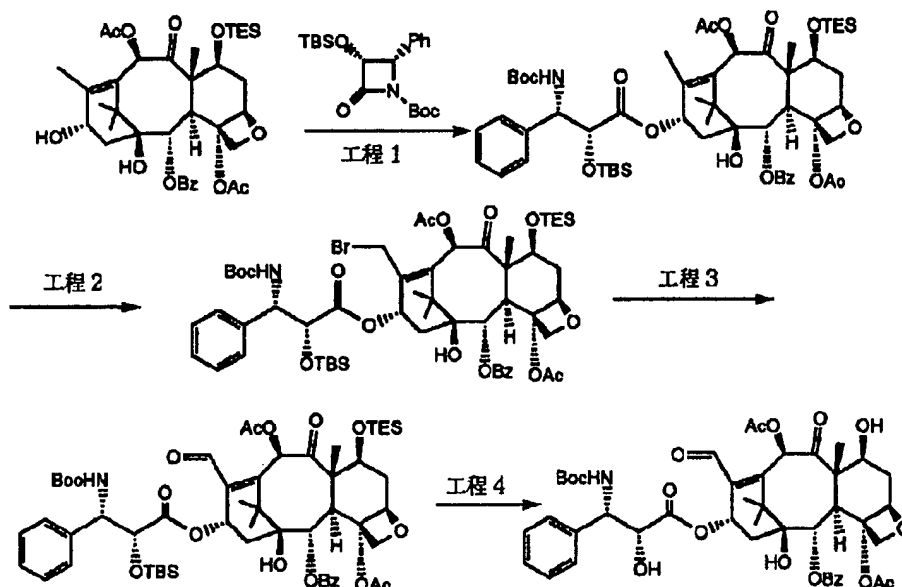
IR(KBr): 3460, 3068, 2984, 2944, 1980, 1718, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB: 866 (MH⁺)

【0217】実施例6

【0218】

【化55】



【0219】工程1: 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-7-O-トリエチルシリルバッカチンIII
7-O-トリエチルシリルバッカチンIII および(3R, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニル-3-(トリエチルシリルオキシ)アゼチジン-2-オンを実施例4の工程1と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

【0220】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm): -0.32(s, 3H), -0.10(s, 3H), 0.53-0.63(m, 6H), 0.73(s, 9H), 0.93(t, 9H, J=7Hz), 1.23(s, 6H), 1.30(s, 9H), 1.70(s, 3H), 1.87-1.94(m, 1H), 2.00(s, 3H), 2.11-2.17(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.32-2.41(m, 1H), 2.51-2.56(m, 1H), 2.57(s, 3H), 3.85(d, 1H, J=7Hz), 4.19(d, 1H, J=8Hz), 4.32(d, 1H, J=8Hz), 4.50(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.54(s like, 1H), 4.96(d, 1H, J=8Hz), 5.34(br, 1H), 5.42(br, 1H), 5.70(d, 1H, J=7Hz), 6.31(t, 1H, J=8Hz), 6.46(s, 1H), 7.27-7.39(m,

5H), 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.58(t, 1H, J=8Hz), 8.12(d, 2H, J=8Hz)

【0221】工程2: 18-プロモ-13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオニル]-7-O-トリエチルシリルバッカチンIII

上記工程1で得た化合物を実施例1の工程1と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

【0222】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm): -0.41(s, 3H), -0.06(s, 3H), 0.57-0.66(m, 6H), 0.69(s, 9H), 0.95(t, 9H, J=7Hz), 1.20(s, 9H), 1.26(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.69(s, 3H), 1.88-1.95(m, 1H), 2.10-2.16(m, 1H), 2.21(s, 3H), 2.29-2.35(m, 1H), 2.46-2.54(m, 1H), 2.58(s, 3H), 3.81(d, 1H, J=7Hz), 4.14(d, 1H, J=8Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz), 4.38(d, 1H, J=10Hz), 4.48(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.65(s like, 1H), 4.67(d, 1H, J=10Hz), 4.91(d, 1H, J=8Hz), 5.39(d, 1H, J=10Hz), 5.46(d, 1H, J=10Hz), 5.68(d, 1

H, J=7Hz), 6.51(s, 1H), 6.63(t, 1H, J=8Hz), 7.37-7.41(m, 5H), 7.45(t, 2H, J=8Hz), 7.55(t, 1H, J=8Hz), 8.13(d, 2H, J=8Hz)

【0223】工程3: 13-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3-フェニルプロピオニル]-18-オキソ-7-オ-トリエチルシリルバッカチンIII

テトラフルオロほう酸銀 32 mgを窒素下、ドライバックを用い吸湿に注意しながら秤量した。次いで、ジメチルスルホキシド 4 mlを加え、さらに上記工程2で得た化合物 95.0 mg およびトリエチルアミン 0.023 mlを加え、80℃で2.5時間加熱撹拌した。放冷後、酢酸エチルおよび飽和重曹水溶液を加え激しく撹拌した。不溶物をセライトろ過し、有機層を1規定塩酸水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル: ヘキサン= 1:2 (v/v))で精製し標記化合物 59 mgを無色の非晶質固体として得た。

【0224】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm): -0.34(s, 3H), -0.03(s, 3H), 0.59-0.67(m, 6H), 0.72(s, 9H), 0.94(t, 9H, J=7Hz), 1.27(s, 9H), 1.30(s, 3H), 1.31(s, 3H), 1.71(s, 3H), 1.92(m, 1H), 2.20-2.24(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.46-2.50(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.56-2.60(m, 1H), 3.92(d, 1H, J=7Hz), 4.17(d, 1H, J=8Hz), 4.32(d, 1H, J=8Hz),

4.57(s like, 1H), 4.76(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.91(d, 1H, J=8Hz), 5.39-5.45(m, 2H), 5.71(d, 1H, J=7Hz), 6.63(t, 1H, J=8Hz), 7.16(s, 1H), 7.24-7.39(m, 5H), 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.58(t, 1H, J=8Hz), 8.12(d, 2H, J=8Hz), 9.89(s, 1H)

【0225】工程4: 13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオニル]-18-オキソバッカチンIII

上記工程3で得た化合物を実施例1の工程6と同様に反応させ標記化合物を白色固体として得た。

【0226】融点: 176-180℃

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm): 1.24(s, 3H), 1.33(s, 3H), 1.34(s, 9H), 1.67(s, 3H), 1.82-1.89(m, 1H), 2.24(s, 3H), 2.21-2.25(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.42-2.54(m, 2H), 3.53(br, 1H), 3.86(d, 1H, J=7Hz), 4.16(d, 1H, J=8Hz), 4.32(d, 1H, J=8Hz), 4.51(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.64(s like, 1H), 4.87(d, 1H, J=8Hz), 5.27(br, 1H), 5.43(br, 1H), 5.68(d, 1H, J=7Hz), 6.43(t, 1H, J=8Hz), 7.20(s, 1H), 7.30-7.42(m, 5H), 7.51(t, 2H, J=8Hz), 7.63(t, 1H, J=8Hz), 8.10(d, 2H, J=8Hz), 9.63(s, 1H)

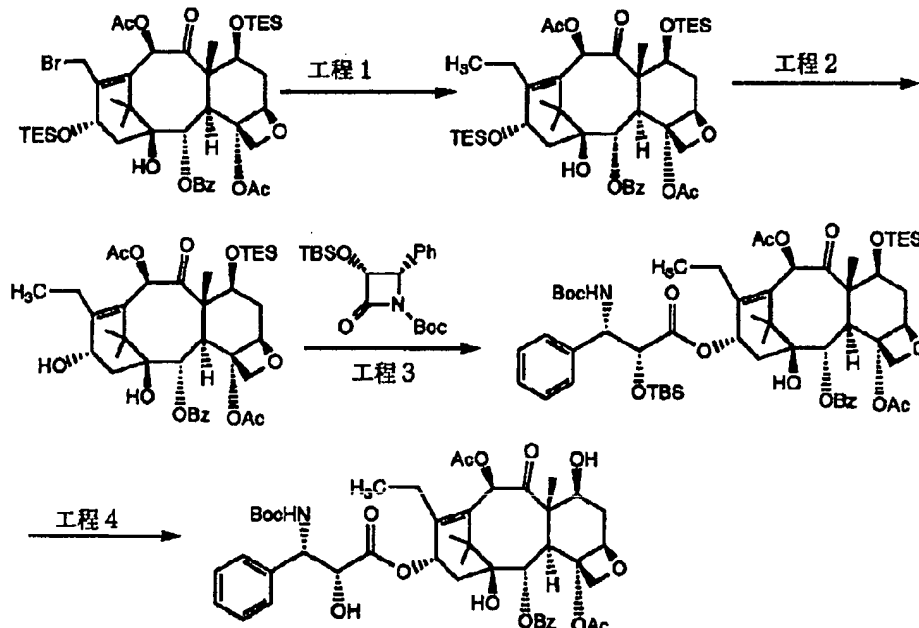
IR(KBr): 3452, 2980, 2356, 1722, 1604, 1586 cm⁻¹

MS-FAB: 864 (MH⁺)

【0227】実施例7

【0228】

【化56】



【0229】工程1: 7, 13-O-ビス(トリエチルシリル)-18-メチルバッカチンIII

ヨウ化銅(I) 160 mgを窒素下、ドライバックを用い吸湿に注意しながら秤量した。次いで、テトラヒドロフラン 2 mlを加え、氷冷下メチルリチウム(1.15Mエーテ

ル溶液) 1.46 mlを加え30分撹拌した。反応液を-78℃に冷却し実施例2の工程2の化合物 150mgをテトラヒドロフラン 2 mlに溶かした溶液を滴下し3時間撹拌した。酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液を加え激しく撹拌した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫

酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた残分をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル：ヘキサン＝1:5（v/v））で精製し標記化合物104mgを無色の非晶質固体として得た。

【0230】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : 0.54-0.74(m, 12H), 0.86-1.07(m, 21H), 1.14(s, 3H), 1.18(s, 3H), 1.65(s, 3H), 1.83-1.89(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.10-2.26(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.47-2.55(m, 2H), 2.68-2.75(m, 1H), 3.92(d, 1H, J=7Hz), 4.15(d, 1H, J=8Hz), 4.29(d, 1H, J=8Hz), 4.53(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.95(d, 1H, J=8Hz), 5.02(t, 1H, J=8Hz), 5.63(d, 1H, J=7Hz), 6.56(s, 1H), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.60(t, 1H, J=8Hz), 8.09(d, 2H, J=8H)

【0231】工程2：18-メチル-7-オトリエチルシリルバッカチンIII

上記工程1で得た化合物を実施例1の工程3と同様に反応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

【0232】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : 0.52-0.64(m, 12H), 0.93(t, 9H, J=7Hz), 1.05-1.09(m, 6H), 1.20(s, 3H), 1.67(s, 3H), 1.83-1.90(m, 1H), 2.18(s, 3H), 2.26(m, 2H), 2.29(s, 3H), 2.48-2.55(m, 1H), 2.63-2.68(m, 1H), 2.82-2.88(m, 1H), 3.96(d, 1H, J=7Hz), 4.14(d, 1H, J=8Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz), 4.48(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.93(d, 1H, J=8Hz), 4.98(br, 1H), 5.63(d, 1H, J=7Hz), 6.58(s, 1H), 7.47(t, 2H, J=8Hz), 7.60(t, 1H, J=8Hz), 8.11(d, 2H, J=8H)

【0233】工程3：13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-フェニルプロピオン]-18-メチル-7-オトリエチルシリルバッカチンIII

上記工程2で得た化合物を実施例1の工程5と同様に反

応させ標記化合物を無色の非晶質固体として得た。

【0234】¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : -0.40(s, 3H), -0.12(s, 3H), 0.58-0.64(m, 6H), 0.71(s, 9H), 0.90-0.97(m, 12H), 1.23(s, 12H), 1.28(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.85-1.93(m, 1H), 2.04-2.13(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.30-2.36(m, 2H), 2.49-2.67(m+s, 5H), 3.94(d, 1H, J=7Hz), 4.17(d, 1H, J=8Hz), 4.31(d, 1H, J=8Hz), 4.51-4.54(m, 2H), 4.93(d, 1H, J=8Hz), 5.37(br, 1H), 5.44(br, 1H), 5.70(d, 1H, J=7Hz), 6.51(t, 1H, J=8Hz), 6.55(s, 1H), 7.27-7.39(m, 5H), 7.48(t, 2H, J=8Hz), 7.56(t, 1H, J=8Hz), 8.13(d, 2H, J=8Hz)

【0235】工程4：13-O-[(2R, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン]-18-メチルバッカチンIII

上記工程3で得た化合物を実施例1の工程6と同様に反応させ標記化合物を白色固体として得た。

【0236】融点：171-174 °C

¹H-NMR(CDCl₃/TMS) δ(ppm) : 0.90(t, 3H, J=7Hz), 1.16(s, 3H), 1.29(s, 3H), 1.31(s, 9H), 1.67(s, 3H), 1.84-1.91(m, 1H), 2.18-2.26(m, 2H), 2.25(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.41-2.58(m, 3H), 3.33(br, 1H), 3.89(d, 1H, J=7Hz), 4.17(d, 1H, J=8Hz), 4.30(d, 1H, J=8Hz), 4.44(dd, 1H, J=7Hz, 10Hz), 4.62(s like, 1H), 4.93(d, 1H, J=8Hz), 5.31(br, 1H), 5.39(br, 1H), 5.67(d, 1H, J=7Hz), 6.36(t, 1H, J=8Hz), 6.36(s, 1H), 7.30-7.42(m, 5H), 7.49(t, 2H, J=8Hz), 7.60(t, 1H, J=8Hz), 8.11(d, 2H, J=8Hz)

IR(KBr) : 3456, 3068, 2980, 2940, 1724, 1604, 1586, 1494 cm⁻¹

MS-FAB : 864 (MH⁺)